

## ***Endokrynnny wpływ tkanki tłuszczowej na stan skóry***

**Streszczenie:** Komórki tkanki tłuszczowej, adipocyty, różnicują się w okresie życia płodowego z pierwotnych fibroblastów. W adipocytach gromadzone są substraty energetyczne w postaci zestryfikowanych kwasów tłuszczowych. W komórkach tych zachodzą aktywne procesy syntezy kwasów tłuszczowych, a także reakcje elongacji i desaturacji lipidów. Dla stabilności energetycznej ustroju znaczący wpływ ma korelacja osi insulina–glukagon z aktywnością takich enzymów, jak lipaza lipoproteidowa i lipazy hormonowrażliwa adipocytów. Prawidłowa funkcja tkanki tłuszczowej zależy od fizjologicznej relacji stanu głodu i sytości. Te procesy są regulowane między innymi przed adipocytokininą, hormony tkanki tłuszczowej. Spośród wielu znanych adipocytokinin, najbardziej znaczącą rolę odgrywają leptyna, adiponektyna i rezystyna. Ważną funkcją endokrynną tkanki tłuszczowej jest udział w konwersji hormonów steroidowych.

Objętość tkanki tłuszczowej w warunkach fizjologicznych zmienia się z wiekiem i zależy też od płci. Nie ustalono dotychczas, czy liczba adipocytów może wzrastać lub zmniejszać się, czy też zmianie ulega wyłącznie objętość tych komórek. Każda zmiana – nadmiar lub niedobór trójglicerydów w adipocytach, stanowi podstawę ogólnoustrojowych zaburzeń metabolicznych skutkujących etiopatogenezą takim schorzeń, jak otyłość czy anoreksja.

Epidemia otyłości dotyka obecnie całą populację ludzi – zarówno ludzi dorosłych, jak i dzieci, wśród których jest najbardziej niebezpieczna. Geny, warunkujące obfitość tkanki tłuszczowej, których występowanie w toku ewolucji człowieka umożliwilo lepszą adaptatywność do środowiska życia, w dzisiejszych warunkach stały się poważnym obciążeniem dla współczesnego człowieka. W tym świetle najbardziej istotne wydaje się spostrzeżenie, dotyczące występowania liniowej zależności pomiędzy wartością wskaźnika BMI w dzieciństwie a pojawieniem się choroby niedokrwiennej serca i cukrzycy w wieku dorosłym. Stąd też badania nad aktywnością tkanki tłuszczowej nabrały nowego wymiaru w świetle współczesnej wiedzy i danych epidemiologicznych.

**Słowa kluczowe:** tkanka tłuszczowa, adipocyty, adipokiny

**Abstract:** Fat cells, adipocytes, differentiated in utero from primary fibroblasts. In adipocytes, energy substrates are collected in the form of esterified fatty acids. In these cells, the active processes occurring fatty acid synthesis, as well as the elongation and desaturation reactions lipids. For the stability of the energy system has a significant impact correlation insulin-glucagon axis of enzymes: lipoprotein's lipase and hormonsensitive lipase of adipocytes. Proper function of adipose tissue depends on the physiological state of the relationship of hunger and satiety. These processes are regulated by adipocytokines, compounds that are synthesized in adipocytes. Among the many well-known adipocytokinin, the most significant role is played by leptin, adiponectin and resistin. An important endocrine function of adipose tissue is involved in the conversion of steroid hormones.

The volume of adipose tissue in physiological changes with age, and is also influenced by gender. Not yet been established whether the number of adipocytes may increase or decrease, or only alters the volume of the cells. Any change – excess or deficiency of triglycerides in adipocytes is the basis for pathogenesis of systemic metabolic disorders resulting in the development of diseases such as obesity and anorexia nervosa.

The obesity epidemic affects the entire population of people - both adults and children, among which is the most dangerous. Genes conditioning abundance of body fat, which occur in the course of human evolution allowed for better living environment, in today's conditions have become a major burden for the modern man. In light of this, the most important seems to be the observation of a linear relationship between the presence of BMI in childhood, and the advent of coronary heart disease as well as diabetes in adulthood. Thus, research on the activity of adipose tissue taken on a new dimension in the light of modern knowledge and epidemiological data.

**Key words:** adipose tissue, adipocytes, adipokinines

Tkanka podskórna zbudowana jest z tkanki łącznej wiotkiej, w której występuje zmienna ilość tkanki tłuszczowej. Występują tu zarówno włókna kolagenowe i sprężyste – obok naczyń i nerwów podstawowe składniki tkanki podskórnej. Z elementów komórkowych, oprócz licznych skupień komórek tłuszczowych – adipocytów, w tkance podskórnej obecne są obecne również komórki układu odpornościowego histiocyty i fibroblasty.

Tkanka tłuszczowa występuje w postaci tkanki tłuszczowej żółtej i brunatnej. Tkanka tłuszczowa żółta zbudowana jest z komórek tłuszczowych (adipocytów) typu jednopęcherzykowego, których podstawowym zadaniem jest magazynowanie tłuszczów. W tkance tłuszczowej żółtej, obecność żółtego koloru spowodowana jest lipochromem wypełniającym jednolicie wnętrze komórki. Tkanka tłuszczowa jest obecna w różnych ilościach w wielu częściach ludzkiego ciała. Tkanka podskórna wykazuje zróżnicowaną grubość w zależności od okolicy ciała, wieku, rasy oraz czynników hormonalnych. Szczególnie istotny wpływ na obfitość tkanki tłuszczowej mają hormony płciowe, estrogeny i androgeny. Odkładanie się zapasów tłuszczu w obrębie brzucha jest cechą charakterystyczną mężczyzn, natomiast u kobiet skłonność ta manifestuje się szczególnie w okolicach pośladków, obręczy biodrowej, zewnętrznych powierzchni ud, narządów wewnętrznych i gruczołów sutkowych. Tkanka ta ochrania przed uszkodzeniami mechanicznymi, jest zapasem energii oraz wykazuje właściwości termoizolacyjne. Cechuje ją bardzo żywy metabolizm, który jest regulowany hormonalnie. ACTH, TSH, LH, glukagon oraz aminy katecholowe nasilają lipolizę, insulina natomiast ma działanie przeciwne i odgrywa pierwszoplanową rolę w regulacji metabolizmu tkanki tłuszczowej [23].

Tkanka tłuszczowa brunatna jest pozostałością adaptacyjną noworodków do życia pozamacicznego. Jest zbudowana z komórek zawierających liczne krople trójglicerydów i mitochondria. Brunatna barwa tej tkanki spowodo-

wana jest obecnością cytochromów zawartych w niezwykle licznych mitochondriach. W mitochondriach występują silnie pofałdowane grzebienie, co wiąże się z niezwykle intensywnie zachodzącymi procesami syntezy ATP. Pod wpływem bodźców zimna uaktywnia się proces  $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych. Specyfiką brunatnej tkanki tłuszczowej jest proces rozprężenia łańcucha oddechowego, co powoduje, że zamiast syntezy cząsteczek ATP, energia rozpraszana jest w formie ciepła. Funkcja tkanki tłuszczowej brunatnej jest obecnie marginalna dla termoregulacji. Komórki tej tkanki silnie reagują na stres wywołany oziębieniem. Pod jego wpływem procesy utleniania przebiegające w mitochondrium ulegają rozkojarzeniu do fosforylacji. Uczestniczy w tym specjalne białko błony wewnętrznej mitochondrium – termogenina, tworząca dodatkowe kanały protonowe. W konsekwencji duża ilość wytwarzanej energii, zamiast zmagazynowania w formie ATP, uwalniana jest w formie ciepła. Silne unerwienie tkanki tłuszczowej brunatnej dodatkowo wspomaga efektywność reakcji na zimno. Wydzielana na zakończeniach nerwowych noradrenalina zwiększa przepływ krwi przez tkankę tłuszczową, a przez to ułatwia dystrybucję ciepła w ustroju. Dodatkowo, jako neuroprzekaźnik układu współczulnego, noradrenalina prowadzi do zwiększenia lipolizy w brunatnej tkance tłuszczowej, a także do zwiększenia syntezy lipazy lipoproteinowej, co umożliwia wzmożenie zużycia lipoprotein krwi bogatych w triacyloglicerole.

Podstawowe komórki tkanki tłuszczowej – adipocyty występują już u 14-tygodniowego płodu. Powstawanie adipocytów rozpoczyna się od powstania preadipocytów, które początkowo mają wrzecionowaty kształt, następnie zaokrąglają się, co towarzyszy tworzeniu adipocytów, mających właściwości izolacyjne. Grubość tkanki podskórnej ma ścisły związek z dietą, a także czynnikami genetycznymi. W tkance podskórnej zaobserwowano dwa główne procesy: pierwszym jest tworzenie się adipocytu, związane z lipogenezą, drugim – lipoliza, polegająca na hydrolizie triacylogliceroli do wolnych kwasów tłuszczowych. W procesie lipolizy uwalniane są wolne kwasy tłuszczowe i glicerol, co stymulowane może być przez różne czynniki, np. obecność hormonów oddziałujących na komórki tłuszczowe poprzez receptory adrenergiczne  $\alpha$  i  $\beta$ , nasilenie aktywności cykazy adenylowej, czyli wzrost ilości cAMP, adrenalina i noradrenalina, a także takich metyloksantyn jak aminofilina, teofilina czy kofeina [17, 20].

W chwili urodzenia tkanka tłuszczowa stanowi około 13% masy ciała noworodka, a pod koniec 1. roku życia dziecka wartość ta zostaje podwojona. Później, w wieku dużej ruchliwości i szybkiego wzrostu dziecka ilość tkanki tłuszczowej może się zmniejszyć się do ok. 15–17%. W okresie dojrzewania

tkanka tłuszczowa również powiększa swoją objętość. Po 12. roku życia odsetek masy tkanki tłuszczowej wobec masy innych tkanek ponownie wzrasta, aż do 20–25% u dziewcząt i około 19% u chłopców. U dorosłych tkanka tłuszczowa stanowi 20–25% części ciała kobiet i 15–20% mężczyzn.

Powszechnie przyjęte jest, że masa ciała i zawartości tkanki tłuszczowej we wczesnym dzieciństwie ma wpływ na te parametry w okresie młodzieńczym i dorosłym. Istotnymi czynnikami wpływającymi na zawartość tkanki tłuszczowej są: wiek, płeć, uwarunkowania genetyczne, uwarunkowania środowiskowe, szczególnie nawyki żywieniowe [18]. W pierwszym roku życia zwiększa się znacząco wielkość adipocytów. Stwierdzono, że w okresie pokwitania natomiast wzrasta liczba nowych komórek tłuszczowych. W dalszym życiu obserwuje się zarówno zmienną ilość lipidów w komórkach tkanki tłuszczowej, a także adipocytogenezę. Nieznane są mechanizmy regulujące te procesy. Chociaż liczba komórek tłuszczowych w ciągu dalszych lat życia nie ulega zasadniczym zmianom, to mogą się zmieniać rozmiary pojedynczych adipocytów. Adipocyty podlegają bowiem procesowi dojrzewania determinowanemu przez czynniki genetyczne i nawyki żywieniowe. Zawartość tłuszczu w pojedynczej komórce pod wpływem tych czynników może ulec znacznemu zwiększeniu, aż do osiągnięcia blisko 0,8 kg tłuszczu w jednej komórce, co może skutkować powstawaniem nowych komórek.

Wiadomo, że tkanka tłuszczowa sprawuje kontrolę nad bilansem energetycznym człowieka. Jednak od połowy XX w. zaczęto przypisywać tkance tłuszczowej szerszy zakres oddziaływania na tkanki organizmu, m.in. poprzez odkrycie znaczenia tkanki tłuszczowej w metabolizmie hormonów płciowych. Najistotniejszym jednak punktem zwrotnym było odkrycie produktu genu *ob*, leptyny – hormonu polipeptydowego wytwarzanego przez dojrzałe adipocyty.

Współcześnie tkankę tłuszczową uważa się za aktywny organ endokrynnny syntetyzujący liczne, biologicznie czynne peptydy zwane adipokinami, które działają w obrębie tkanki tłuszczowej (działanie autokrynne i parakrynne) oraz na odległe narządy i tkanki (klasyczne działanie endokrynne) [6, 13, 22, 24]. Do biologicznie aktywnych białek produkowanych przez adipocyty należą: cytokiny i białka związane z cytokinami – takie, jak leptyna, czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukina 6 (IL-6); lipidy i białka związane z metabolizmem i transportem lipidów – lipaza lipoproteinowa (LPL), białko transportujące estry cholesterolu (CETP), apolipoproteina E; białka związane z układem krzepnięcia – inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1), czynnik tkankowy (TF); enzymy związane z metabolizmem hormonów steroidowych – aromataza zależna od cytochromu P450, dehydrogenaza

17 $\beta$ -hydroksysteroidowa (17 $\beta$ HSD), dehydrogenaza 11 $\beta$ -hydroksysteroidowa typu 1 (11 $\beta$ HSD1); składowe dopełniacza i białka związane z układem dopełniacza – adipsyna (*complement factor D*), adiponektyna, białko stymulujące acylację (ASP); inne białka związane z układem odpornościowym – czynnik chemotaktyczny monocytów (MCP-1); angiotensynogen, czyli białko układu renina–angiotensyna, a także inne białka (pozostałe adipokiny) – rezystyna, apelina, wisfatyna. Wiele spośród wymienionych powyżej białek, które są produkowane przez komórki tłuszczowe, wykazuje cechy hormonów [1, 2, 21].

Poniżej pokrótce scharakteryzowane zostaną najważniejsze czynniki aktywne biologicznie syntetyzowane w tkance tłuszczowej.

Leptyna jest hormonem białkowym hamującym łaknienie, składa się ze 167 aminokwasów, masa cząsteczkowa wynosi 16,7 kDa. U człowieka gen leptyny OB jest zlokalizowany na 7. chromosomie (7q31.3) – składa się z około 20 tysięcy par zasad i wyróżnia się w nim 3 eksony. Głównym źródłem leptyny jest tkanka tłuszczowa, a w niewielkim stopniu także łożysko, żołądek, mięśnie szkieletowe i mózg [5, 9]. Stężenie leptyny wydzielanej do krwiobiegu przez adipocyty zwiększa się wraz z rosnącą masą tkanki tłuszczowej, a maleje gwałtownie w czasie stosowania diety z ograniczeniem kalorii i zmniejszaniem masy ciała. Wydzielanie leptyny podlega rytmowi okołodobowemu – największe jest między godziną 22.00 a 3.00 w nocy. Leptyna przechodzi przez barierę krew–mózg do ośrodkowego układu nerwowego, gdzie w podwzgórzu hamuje syntezę neuropeptydu Y. U kobiet stężenia leptyny we krwi są 2–3 razy wyższe niż u mężczyzn o takim samym wskaźniku masy ciała, prawdopodobnie dlatego, że procentowo u kobiet występuje większa zawartość tkanki tłuszczowej w masie ciała oraz więcej tkanki tłuszczowej podskórnej, która intensywniej wydziela leptynę niż tkanka trzewna. Istotny jest również wpływ estrogenów u kobiet na aktywność wydzielania leptyny.

Adiponektyna jest hormonem białkowym, zbudowanym z 244 aminokwasów, o masie cząsteczkowej 33 kDa, który posiada sekwencje homologiczne do kolagenu typu VIII i X oraz do składowej dopełniacza C1q. Źródłem adiponektyny są adipocyty. Gen adiponektyny, zlokalizowany jest na 3. chromosomie (3q27), składa się z około 16 tysięcy par zasad i jest zbudowany z 3 eksonów. Adiponektyna przez zwiększanie oksydacji kwasów tłuszczowych (aktywuje kinazę AMP i receptory PPAR- $\alpha$ ) korzystnie wpływa na gospodarkę lipidową. W ten sposób zmniejsza stężenie wolnych kwasów tłuszczowych i triglicerydów we krwi.

Rezystyna jest hormonem białkowym, składającym się ze 108 aminokwasów, o masie cząsteczkowej 12 kDa. Gen rezystyny jest zlokalizowany na 19. chromosomie (19p13.2), składa się z 1750 par zasad i posiada 4 eksony. Źró-

dłem rezystyny są adipocyty, ale dużą ekspresję rezystyny stwierdzono także w leukocytach. Rezystyna aktywuje enzymy glukoneogenezy i nasila glikogenolizę. Długotrwały efekt daje też oporność w mięśniach szkieletowych i tkance tłuszczowej (zmniejsza ekspresję GLUT 4) [8, 11]. Fizjologiczną rolą rezystyny jest podtrzymywanie glikemii podczas głodu, a patologiczny efekt wiąże się z powstawaniem nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej, szczególnie w fazie różnicowania się adipocytów [12, 15].

Czynnik TNF- $\alpha$  jest cytokiną (masa cząsteczkowa 26 kDa). W obrębie tkanki tłuszczowej TNF- $\alpha$  jest wydzielany przez adipocyty i komórki zrębu naczyniowego (głównie makrofagi). Obecnie podkreśla się znaczenie TNF- $\alpha$  w patogenezie otyłości i insulinooporności. W tkance tłuszczowej TNF- $\alpha$  hamuje aktywność genów związanych z metabolizmem kwasów tłuszczowych i glukozy oraz zmniejsza wydzielanie niektórych adipokin, w tym adiponektyny.

Interleukina 6 (IL-6) jest kolejną prozapalną cytokiną związaną z insulinoopornością. Występuje w krążeniu w postaci glikozylowanych kompleksów o masie cząsteczkowej od 22 do 27 kDa. Jedna trzecia krążącej w naczyniach krwionośnych IL-6 pochodzi z tkanki tłuszczowej. Wysokie stężenia IL-6 są czynnikiem ryzyka cukrzycy typu 2 i powikłań sercowo-naczyniowych.

Adipocyty mają wiele receptorów, które są odpowiedzialne za ich wrażliwość na regulujące czynniki humoralne, a tym samym umożliwiają interakcje tkanki tłuszczowej z układami dokrewnym, nerwowym i odpornościowym. Wśród receptorów ulegających ekspresji w komórkach tkanki tłuszczowej dotychczas rozpoznano m.in. receptory dla insuliny, glukagonu, hormonu wzrostu, tyreotropiny, receptory jądrowe dla glikokortykosterydów, witaminy D, hormonów tarczycy androgenów, estrogenów, progesteronu, receptory dla cytokin: leptyny, IL-6, TNF $\alpha$ , receptory dla rezystyny, receptory dla katecholamin, a także receptory dla angiotensyny II, typu 1 i 2 [14, 16].

Tkanka tłuszczowa pełni szczególną rolę jako element układu dokrewnego, nie tylko jako tkanka bezpośrednio wydzielająca hormony, ale także jako miejsce, w którym metabolizowane są hormony sterydowe. W tkance tłuszczowej następuje transformacja steroidów do form o zmienionej – większej lub mniejszej aktywności. Dotyczy to zarówno sterydowych hormonów płciowych, jak i kortykosterydów. W adipocytach ulegają transformacji zarówno już aktywne hormony płciowe, takie jak testosteron, jak i następuje synteza estronu z cholesterolu. Przemiana testosteronu w estriol zachodzi u mężczyzn szczególnie aktywnie w okresie andropauzy, wywołując charakterystyczne zmiany ginekomastii. Zakres tego procesu jest u mężczyzn

indywidualnie zmienny. U kobiet w okresie menopauzy zachodzi aktywny proces syntezy estronu. W ten sposób łagodzone są objawy osteoporozy, występującej w okresie menopauzalnym.

Nadmiar tkanki tłuszczowej, szczególnie w otyłości wisceralnej, wiąże się z upośledzoną tolerancją glukozy i insulinoopornością, co z kolei prowadzi do cukrzycy typu 2. Ponadto występuje dyslipidemia, podwyższone ciśnienie tętnicze, a także dochodzi do aktywacji procesów prozapalnych i sprzyjających pojawianiu się zakrzepów. Takie następstwa otyłości określa się mianem zespołu metabolicznego, który ostatnio jest szczególnie często diagnozowany wśród dorosłych, ale również u dzieci w wieku rozwojowym. Także w niedoborze tkanki tłuszczowej i lipodystrofii mogą się ujawniać elementy zespołu metabolicznego [3, 4, 7, 10].

Obecnie występująca w społeczeństwach zmiana trybu życia, szeroka dostępność pożywienia, wysoki poziom uprzemysłowienia, ograniczenie aktywności fizycznej spowodowały, że ludzie są narażeni na wzmożoną adipogenezę, gromadzenia kwasów tłuszczowych i dodatni bilans energetyczny, co uważa się za jedną z przyczyn rozpowszechnienia otyłości, zespołu metabolicznego, insulinooporności i cukrzycy typu 2. Oprócz od dawna znanych funkcji tkanki tłuszczowej, jakimi są funkcje zapasowa i termoregulacyjna, wiadomo dziś, że tkanka tłuszczowa stanowi istotny element układu dokrewnego. Hormony wydzielane przez tkankę tłuszczową mają ogromne znaczenie w stanach patologicznych, takich jak otyłość, cukrzyca typu 2 czy zespół metaboliczny. W tkance tłuszczowej istotna jest również obecność cytokin charakterystycznych dla stanu zapalnego. Przypuszcza się, że cytokiny zapalne wraz z hormonami produkowanymi przez tkankę tłuszczową, modyfikując efekty działania insuliny, odgrywają bardzo znaczącą rolę w rozwoju zaburzeń naczyniowych występujących w zespole metabolicznym i cukrzycy typu 2. Znaczenie funkcji endokrynej adipocytów ujawnia się zarówno przy nadmiarze tkanki tłuszczowej w przypadku nadwagi czy otyłości, jak i niedoborze tkanki tłuszczowej – w niedożywieniu czy lipodystrofii [19].

## Bibliografia

1. Ahima R.S., Flier J.S., Adipose tissue as an endocrine organ, *Trends Endocrinol Metab* 2000, 11: 327–332.
2. Ahn J., Lee H., Kim S., Park J., Ha T., The anti-obesity effect of quercetin is mediated by the AMPK and MAPK signaling pathways, *Biochem Biophys Res Commun* 2008, 373: 545–549.

3. Branca F, Nikogosian H., Lobstein T., The challenge of obesity in the WHO European region and the strategies for response, WHO 2007.
4. Calle E.E., Kaaks R., Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms, *Nat Rev Cancer* 2004, 4: 579–591.
5. Diez J.J., Iglesias P., Fernandez-Reyes M.J., Aguilera A., Bajo M.A., Alvarez-Fidalgo P., Codoceo R., Selgas R., Serum concentrations of leptin, adiponectin and resistin, and their relationship with cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease, *Clin Endocrinol* 2005, 62: 242–249.
6. Faraj M., Lu H.L., Cianflone K., Diabetes, lipids, and adipocyte secretagogues, *Biochem Cell Biol* 2004, 82 (1): 170–190.
7. Furukawa S., Fujita T, Shimabukuro M., Iwaki M., Yamada Y., Nakajima Y., Nakayama O., Makishima M., Matsuda M., Shimomura I., Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome, *J Clin Invest* 2004, 114: 1752–1761.
8. Gao J., Chang Chua C., Chen Z., Wang H., Xu X., C. Hamdy R., McMullen J.R., Shioi T., Izumo S., Chua B.H., Resistin, an adipocytokine, offers protection against acute myocardial infarction, *J Mol Cell Cardiol* 2007, 43: 601–609.
9. Giorgino F, Laviola L., Eriksson J.W., Regional differences of insulin action in adipose tissue: insights from in vivo and in vitro studies, *Acta Physiol Scand* 2005, 183 (1): 13–30.
10. Gutierrez D.A., Puglisi M.J., Hasty A.H., Impact of increased adipose tissue mass on inflammation, insulin resistance, and dyslipidemia, *Curr Diab Rep* 2009, 9: 26–32.
11. Janowska J., Zahorska-Markiewicz B., Olszanecka-Glinianowicz M., Relationship between serum resistin concentration and proinflammatory cytokines in obese women with impaired and normal glucose tolerance, *Metabolism* 2006, 55: 1495–1499.
12. Jung H.S., Park K.H., Cho Y.M., Chung S.S., Cho H.J., Cho S.Y., Kim S.J., Kim S.Y., Lee H.K., Park K.S., Resistin is secreted from macrophages in atheromas and promotes atherosclerosis, *Cardiovasc Res* 2006, 69: 76–85.
13. Kershaw E.E., Flier J.S., Adipose tissue as an endocrine organ, *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89 (6): 2548–2556.
14. Kong C.S., Kim J.A., Kim S.K., Anti-obesity effect of sulfated glucosamine by AMPK signal pathway in 3T3-L1 adipocytes, *Food Chem Toxicol* 2009, 47: 2401–2406.
15. Konrad A., Lehrke M., Schachinger V., Seibold F., Stark R., Ohsenkuhn T., Parhofer K.G., Göke B., Broedl U.C., Resistin is an inflammatory marker of inflammatory bowel disease in humans, *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007, 19: 1070–1074.
16. Lee H., Kang R., Yoon Y., SH21B, an anti-obesity herbal composition, inhibits fat accumulation in 3T3-L1 adipocytes and high fat diet-induced obese mice through the modulation of the adipogenesis pathway, *J Ethnopharmacol* 2010, 127: 709–717.



17. Lefterova M.I., Lazar M.A., New developments in adipogenesis, *Trends Endocrinol Metab* 2009, 27: 107–114.
18. Lobstein T., Baur L., Uauy R., Obesity in children and young people: a crisis in public health, *Obes Rev* 2004, 5 (supl. 1): 4–85.
19. Owecki M., Otyłość epidemią XXI wieku, *Przegl Kardiodiabet* 2009, 4: 36–41.
20. Pinent M., Blade M.C., Salvado M.J., Arola L., Ardevol A., Intracellular mediators of procyanidin-induced lipolysis in 3T3-L1 adipocytes, *J Agric, Food Chem* 2005, 53: 262–266.
21. Poulos S.P., Hausman D.B., Hausman G.J., The development and endocrine functions of adipose tissue, *Mol Cell Endocrinol* 2010, 323: 20–34.
22. Rosen E.D., Spiegelman B.M., Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis, *Nature* 2006, 444: 847–853.
23. Trayhurn P., Beattie J.H., Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ, *Proc Nutr Soc* 2001, 60: 329–339.
24. Trayhurn P., Wood I.S., Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue, *Br J Nutr* 2004, 92 (3): 347–355.